

Gute Herstellungspraxis, Good Manufacturing Practice (GMP)

Ziel: Optimale Arzneimittelsicherheit zum Schutz des Patienten

Von Millionen hergestellter Arzneimittel soll kein einziges Arzneimittel verunreinigt, verwechselt oder falsch beschriftet sein. Der Inhalt und die Verpackung jedes einzelnen Produktes soll sich von Charge zu Charge nicht verändern und der Spezifikation voll entsprechen. Alles wird dokumentiert. Damit dieses Ziel erreicht wird, verlangen die Behörden von den Herstellungsbetrieben die Einhaltung des GMP-Leitfadens (ca. 200 Seiten mit Anhängen). Dies bedeutet, dass ein Hersteller dauerhaft einen größeren Teil seiner Gesamtleistung in den Bereich „Qualitätssicherung“ investiert.

Die WHO erlies die Empfehlungen im Jahr 1968 mit den folgenden Zielen:

- Absicherung aller Arbeitsgänge
- Vermeidung von Verwechslungen
- Vermeidung von Verunreinigungen
- Produktionshygiene
- Qualitätskontrolle
- Dokumentation von Herstellung und Kontrolle

Methode: Anwendung des Qualitätssicherungsprogramms „GMP-Leitfaden“

Dieses Qualitätssicherungsprogramm besteht aus etwa 100 Unterprogrammen, die alle gleichzeitig ablaufen müssen. Die Unterprogramme sind als SOPs beschrieben. Ein Ziel eines Herstellungsbetriebes ist es daher, dass diese „100 Unterprogramme“ vorhanden sind und wenigstens ausreichend betrieben werden. Es ist nicht zulässig, wenn auf 20 Dinge exzellent geachtet wird, aber 80 gar nicht vorhanden sind, die 80/20-Regel gilt theoretisch nicht.

Bei dem Qualitätssicherungsprogramm muss die Qualität möglichst aller „Elemente“ eines Herstellungsbetriebs, die mit der Qualität der Arzneimittelherstellung prinzipiell etwas zu tun haben (können),...

1. ...den Anforderungen der Behörden und **dem Stand der Technik angepasst** werden
2. ...auf Eignung **geprüft** und **freigegeben** werden (geeignete Messmethoden einsetzen)
3. ...**dokumentiert** werden (alle Informationen müssen in griffbereiten Ordnern fixiert sein).

Elemente: Die „Elemente“ werden in einer **9-Punkte-Struktur** systematisch geordnet:

1. Qualitätssicherungssystem (Allg. Infos über die Firma und die Wirkungsweise des Qualitätssicherungsprogramms)
2. Personal (Qualifikation des Personals, bes. der Verantwortlichen, Personalhygiene)
3. Räumlichkeiten und Ausrüstung/Geräte (Reinlufträume, Reinigung, Herst.- u. Kontrollausrüstung).
4. Dokumentation (Spezifikationen, Herst.- u. Kontrollvorschriften, SOPs, Protokolle)
5. Produktion (Ausgangsstoffe, Herstellungsmethode, Validierung der Herstellungsmethode, Risikoanalyse, Kreuzkontaminationen, Verpackung)
6. Qualitätskontrolle (Fertigprodukt-Spezifikationen, Probenahme, Prüfung, Freigabe)
7. Herstellung und Prüfung im Lohnauftrag (Verantwortlichkeiten bei Kooperationen)
8. Beanstandungen und Produktrücklauf (Analyse von Produktfehlern, Rückrufe)
9. Selbstinspektion (Überwachung und Prüfung, ob die GMP-Regeln beachtet werden)

Gute Herstellungspraxis für Arzneimittel (nach EG-GMP-Leitfaden 1.3)

Gute Herstellungspraxis ist der Teil der Qualitätssicherung, der gewährleistet, daß Produkte gleichbleibend nach den Qualitätsstandards produziert und geprüft werden, die der vorgesehenen Verwendung und den Zulassungsunterlagen entsprechen.

Gute Herstellungspraxis betrifft sowohl die Produktion als auch die Qualitätskontrolle. Die grundlegende Anforderungen der Guten Herstellungspraxis sind folgende:

1. Alle Herstellungsvorgänge sind klar definiert, werden unter Einbeziehung der vorliegenden Erfahrungen systematisch geprüft und sind nachweislich geeignet, gleichbleibende Arzneimittel hervorzubringen, die die erforderliche Qualität aufweisen und ihren Spezifikationen entsprechen.
2. Kritische Herstellungsschritte und wesentliche Prozeßänderungen sind validiert.
3. Alle für die Gute Herstellungspraxis erforderlichen Voraussetzungen sind erfüllt, insbesondere:
 - a) angemessen qualifiziertes und geschultes Personal;
 - b) geeignete, ausreichend große Räumlichkeiten;
 - c) geeignete Ausrüstung und Versorgungseinrichtungen.
 - d) einwandfreie Materialien, Behältnisse und Etiketten;
 - e) genehmigte Verfahrensbeschreibungen und Anweisungen;
 - f) geeignete Lagerung und sachgemäßer Transport.
4. Anweisungen und Verfahrensbeschreibungen sind als Vorschriften in klarer und eindeutiger Sprache schriftlich abgefaßt und gelten speziell für die vorhandenen Anlagen.
5. Das Personal ist in der ordnungsgemäßen Ausführung der Verfahren geschult.
6. Während der Herstellung werden manuell und/oder mit Aufzeichnungsgeräten Protokolle erstellt, aus denen hervorgeht, daß alle nach den festgelegten Verfahren und Anweisungen erforderliche Schritte tatsächlich durchgeführt wurden und die erhaltene Menge und Qualität des Produktes den Erwartungen entsprach. Alle wesentlichen Abweichungen werden vollständig aufgezeichnet und untersucht.
7. Herstellungsprotokolle einschließlich Aufzeichnungen über den Vertrieb, anhand derer sich die vollständige Geschichte einer Charge zurückverfolgen läßt, werden in zugänglicher und verständlicher Form aufbewahrt.
8. Der Vertrieb der Produkte im Großhandel erfolgt so, daß jedes Qualitätsrisiko minimiert wird.
9. Es besteht ein System, mit dem jede Produktcharge von der Auslieferung oder dem Verkauf zurückgerufen werden kann,
10. Beanstandungen von im Handel befindlichen Produkten werden überprüft, die Ursache von Qualitätsmängeln untersucht, geeignete Maßnahmen bezüglich der fehlerhaften Produktion ergriffen und Vorkehrungen getroffen, um ein Wiedereintreten der Fehler zu verhindern.

Qualitätskontrolle (nach EG-GMP-Leitfaden 1.4)

Qualitätskontrolle ist der Teil der Guten Herstellungspraxis, der sich mit Probenahme, Spezifikationen und Prüfung, sowie Organisation, Dokumentation und Freigabeverfahren befaßt, wodurch gewährleistet wird, daß die jeweils notwendigen Prüfungen tatsächlich durchgeführt werden und sowohl Materialien für den Gebrauch als auch Produkte für Verkauf oder Auslieferung erst freigegeben werden, wenn ihre Qualität als zufriedenstellend beurteilt wurde.

Die grundlegenden Forderungen an die Qualitätskontrolle sind folgende:

1. Es stehen geeignete Einrichtungen, geschultes Personal und genehmigte Verfahrensbeschreibungen für die Probenahme, Kontrolle und Prüfung von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Fertigprodukte und ggf. für die Überwachung der Umgebung, soweit eine Gute Herstellungspraxis dies erfordert, zur Verfügung.
2. Proben von Ausgangsstoffen, Verpackungsmaterial, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Fertigprodukten werden durch von der Qualitätskontrolle bestimmtes Personal und nach Methoden gezogen, die von der Qualitätskontrolle genehmigt sind.
3. Die Prüfmethoden sind validiert.
4. Protokolle, die zeigen, daß alle erforderlichen Probenahmen, Kontroll- und Prüfverfahren tatsächlich durchgeführt wurden, werden manuell und/oder mit Aufzeichnungsgeräten angefertigt. Jede Abweichung wird vollständig protokolliert und untersucht.
5. Das Fertigprodukt enthält die Wirkstoffe, die qualitativ und quantitativ der zugelassenen Zusammensetzung entsprechen. Es weist die erforderliche Reinheit auf, befindet sich im richtigen Behältnis und ist ordnungsgemäß gekennzeichnet.
6. Es werden Protokolle über die Prüfung von Ausgangsstoffen, Zwischenprodukten und Bulkware sowie Fertigprodukte angefertigt; die Ergebnisse werden mit den Anforderungen der Spezifikation verglichen. Zur Produktbewertung gehören die Überprüfung und Beurteilung der jeweiligen Produktionsdokumentation und eine Bewertung eventueller Abweichungen von den festgelegten Verfahren.
7. Keine Produktcharge wird für den Verkauf oder die Auslieferung freigegeben, bevor nicht eine sachkundige Person bescheinigt hat, daß die Charge mit den im Rahmen der Zulassung spezifizierten Anforderungen übereinstimmt.
8. Rückstellmuster von Ausgangsstoffen und Produkten werden in ausreichender Menge aufbewahrt, um das Produkt nötigenfalls später untersuchen zu können. Das Produkt wird in seiner endgültigen Verpackung aufbewahrt, es sei denn, es handelt sich um außergewöhnlich große Packungen.

Betriebshygiene nach GMP

Keimkontaminationen verstehen, messen, verhindern

Ziele der Betriebshygiene

Die **Produkte** müssen den hygienischen/mikrobiologischen **Anforderungen entsprechen**.

Verdorbene Produkte schaden dem Patienten und dem Aussehen des Herstellers.

Beispiele: Tabletten dürfen max. 1000 Keime pro Gramm Tabletten enthalten. Bei Injektionslösungen darf max. eine von 10000 Flaschen unsteril sein.

Der **Betrieb** muss Kunden und **Behörden beweisen** können, dass die geltende Forderungen bezüglich Hygiene eingehalten werden. Geltende Forderungen: PIC, EG-GMP-Leitfaden mit Anhang 1 „Herstellung steriler Arzneimittel“, ggf. USP 25 Kap. 1116, FDG Aseptic Guideline, VDI 2083, EN 14644.

Die Räume sollen

- **ordentlich**
- **sauber**
- **frei von Staubschichten**
- **partikelarm**
- **keimarm** sein.

Die **Kosten** der Hygiene-Massnahmen sollen in einem vertretbaren Rahmen bleiben. GMP-Massnahmen bringen dem Hersteller meistens keine Einnahmen, sondern nur Ausgaben, ähnlich wie Unfallverhütungsmassnahmen, Strahlenschutzmassnahmen, Brandschutzmassnahmen, usw.. Sie „sichern“ jedoch die Einnahmen.

Geringste Mengen an Keimen können gefährliche Krankheiten verursachen!
In Arzneimitteln sollten nur wenige bzw. keine Keime enthalten sein,
weil Kranke, geschwächte Menschen, die die Arzneimittel einnehmen,
anfälliger für Infektionen sind als gesunde Menschen.
Schon wenige Bakterien können bestimmte Patienten ernsthaft gefährden.

Erlaubte Konzentration an Keimen

Wie hoch darf die Konzentration an Bakterien in Raumluft sein?

Zum Vergleich: Umwelt: ca. 1000 Keime/m³

Pharmaraum, Reinraumklasse D: bis 200 Keime/m³

Pharmaraum, Reinraumklasse C: bis 100 Keime/m³

Pharmaraum, Reinraumklasse B: bis 10 Keime/m³

Pharmaraum, Reinraumklasse A: bis 1 Keime/m³

Wie hoch darf die Konzentration an Bakterien auf Oberflächen sein?

Zum Vergleich: Kopfhaut: 1 Mio Keime / cm²

Zum Vergleich: Ungewaschene Hände: 1000 Keime / cm²

Zum Vergleich: Gewaschene Hände: 50 Keime / cm² (aufsteigend*)

Zum Vergleich: Desinfizierte Hände: 10 Keime / cm² (aufsteigend*)

Tische, Wände, Böden in Reinraumklasse C/D: 1 Keim / cm²

Handschuhe und Kleidung in Reinraumklasse A: 0,04 Keime / cm²

*Die Keimzahl auf der Haut erhöht sich nach der Reinigung wieder, da Keime aus den Poren der Haut abgegeben werden (Die Haut ist keine glatte, gut zu reinigende Fläche, sondern hat Poren als „Keimverstecke“ und gute Wachstumsbedingungen wie 37 °C, Nährstoffe, Wasser, Luft,...).

Personen:

Eine Person gibt in normaler Kleidung bei normaler Tätigkeit pro Minute etwa 10000 Keime und 100 000 Partikel ab

1.3 Grundwissen „Hygiene im Betrieb“

Ursachen, die im Betrieb zu Kontaminationen führen („5M“)

- **Mitarbeiter:** Praxis des hygienischen Verhaltens, Kleidung, Gesundheitszustand
- **Material:** Rohstoffe, Verpackung (Kartonagen), Druckluft, Reinstwasser
- **Maschinen/Ausstattung:** Reinraumeignung der Geräte und Oberflächen
- **Umwelt:** Benachbarte Räume, Fussböden, Raum-Lüftung
- **Methode:** nicht auf Hygiene optimierte Herstellungsmethoden und Arbeitsweisen, ungeeignete Lagerung von Ausgangsstoffen und Produkten, Kreuzkontaminationen.

Es ist sinnvoll, eine speziell auf den Betrieb bezogene **Risikoanalyse** zu erstellen, in der analysiert wird, wo die kritische Punkte bezüglich der Hygiene im Betrieb liegen. Als Ergebnis der Analyse ergeben sich besonders zu überwachende und zu „lenkende“ Orte oder Verfahrensschritte. Es gibt verschiedene Arten der Risikoanalyse (HACCP,...). Produktnahe Ursachen sind kritischer als produktferne Ursachen, offene Produkte kritischer als geschlossene Behälter, Anlagen, mit denen verschiedene Produkte hergestellt werden, sind kritischer als Anlagen, mit denen nur ein Produkt hergestellt wird. Fehler, die oft vorkommen, schwerwiegende Konsequenzen haben oder „verdeckt“ sind, d.h. im Fall des Auftretens vom Bediener nicht erkannt werden, sind besonders zu gewichten.

Grundsätzliche Regeln

Keimzahl gering halten bzw. verringern

- Personal-Keimbelastung durch persönliche Körperpflege und Zuhause-Bleiben im Krankheitsfall klein halten.
- Keim-Zahl der Hände durch Waschen und Desinfizieren klein halten.
- Keim-Zahl durch kurze Lagerungszeiten von Rohstoffen und Produkten (→ keine Zeit für die Keimvermehrung) klein halten.

Abschirmung von Keimquellen

- Zonenkonzept mit Trennwänden zur Abschirmung keimbelasteter Luft,
- Menschl. Körper als Keimquelle mittels Schutzkleidung und Handschuhen abschirmen,
- Geräte und Rohrleitungen können mit Schutz-Ummantelungen in unsauberen Räumen vor Luftkeimen geschützt werden (z.B. ummantelte Rohre).

Abstand

- Direkten Kontakt mit offenem Produkt oder produktberührenden Teilen vermeiden.

Aufenthaltszeit

- Personen sollen sich nur so lang wie nötig in Reinräumen aufhalten.

Allg. Einstellung des Mitarbeiters zu der Gefahr

- Unsensible Einstellung für die Sache („ist doch alles übertrieben!“) schadet.

Verhindern von Kontaminationen

Die Hygienemassnahmen in einem Betrieb müssen so lange verbessert werden, bis die entsprechenden gesetzlichen Auflagen erfüllt sind. Im folgenden werden die Massnahmen zur Verbesserung der Hygiene im Betrieb beschrieben.

Bezüglich Mitarbeitern:

- Regelmässige **Hygienebelehrungen** (auch für Besucher und Reinigungskräfte).
- Einhaltung festgelegter **Hygienemassnahmen** wie Händedesinfektion, das Tragen angepasster Kleidung, geeigneter Umgang mit „offener Ware“, Aseptische Arbeitsweise schulen bzw. trainieren (Media Fill).
- **Ärztliche Überwachung** des Gesundheitszustands der Mitarbeiter bei Einstellung, nach best. Zeiträumen, nach Krankheiten, nach Südreisen, nach zu hohem Keimnachweis beim Personal-Hygiene-Monitoring.

Bezüglich Materialien:

- **Keimarme Rohstoffe** und Produkte einkaufen.
- Rohstoffe und Produkte so **lagern**, dass keine Keimvermehrung auftritt.
- Leitungswasser, Druckluft, Reinstwasserleitungssysteme besonders „pflegen“.

Bezüglich Maschinen:

- Maschinen sollen **leicht zu sterilisieren** und reinigen sein, d.h. glatte Oberflächen und keine unzugänglichen Stellen sollten vorhanden sein.
- **Zustandskennzeichnung** von Maschinen, z.B. „Gereinigt“.
- Regelmässige und gründliche **Reinigung und Desinfektion** der Maschinen.

Bezüglich Umwelt/Räumen:

- **Zonenkonzept** verwirklichen, das Reinräume schafft.
- Regeln für das **Einschleusen** von Personal und Material in Reinräume schriftlich festlegen, schulen und kontrollieren.

Bezüglich der Herstellungsmethode

- Herstellungsmethoden auf Hygiene optimieren, d.h. Schritte, die ein Keimwachstum erlauben nicht anwenden, Schritte, die eine **Abtötung** von Keimen bewirken anwenden.

Funktion einer Schleuse:

- a) **Zweiteilung:** Jede Schleuse sollte **zweigeteilt** sein, mit einer weniger reinen Hälfte, und einer reineren Zone. [Unterschiedliche „Reinheit“ bezüglich: Luft, Gegenstände, Verhalten]. Beispiel: Eine Schleuse, die von C nach B führt, sollte eine C/B-Schleuse sein, mit einer weniger reinen Zone C und einer an den B-Raum grenzenden Zone, in der im Ruhezustand Reinraumklasse B vorherrscht. Die beiden Zonen sollten sichtbar getrennt sein, evtl. mit einer Sit-Over-Bank als Barriere. Um eine Störung der Luftverhältnisse zu verhindern, sollten die **Schleusentüren nicht gleichzeitig geöffnet** werden können. Türen und Fenster geschlossen halten.
 - b) **„Verwandlung“:** In der Schleuse sollte Umkleidung und Reinigung von Personal bzw. Umpacken und Reinigung von Material stattfinden. Prinzip: Weniger Reines wird vor dem Betreten des Reinraums in der Schleuse abgelegt/gereinigt. Deswegen sollte die Schleuse mit Waschbecken, Schränke für Kleider und Schuhe ausgerüstet sein.
- **Spezielle Verhaltensregeln** in jeder Reinheitszone beachten, vorgeschriebene Tätigkeit.
 - **Zugangsberechtigung** zu relevanten Bereichen. Nur die unbedingt nötige **Anzahl an Personen** soll im Raum anwesend sein.
 - **Kleidungsvorschrift** für Reinraumzonen beachten
Klasse D: Keine Armbanduhren, Make-up, Schmuck; Haar- und Bartschutz, extra Laborkittel, extra Schuhe.
Klasse C: Zusätzlich partikelarmer Anzug, keine Strassenkleidung darunter.
Klasse A/B: Zusätzlich Gesichtsmaske, sterilisierte Handschuhe, sterilisierte oder desinfizierte Schuhe.)
 - Regelmässige und gründliche **Reinigung und Desinfektion** der Räume bzw. Ausstattung, besonders dort wo zu viel Keime oder Partikel gemessen wurden. Eine beauftragte Person soll alle Reinigungs- und Desinfektions-Massnahmen kontrollieren.
 - Wände, Decken und Böden sollen leicht zu reinigen sein und keine Partikel abgeben und wischfest sein gegenüber Reinigungs- und Desinfektionsmitteln. **Keine „Staubverstecke“** und keine unzugänglichen Stellen wie z.B der Spalt bei Schiebetüren.
 - Verkapselung von Beleuchtungskörpern.
 - Möglichst **wenig Abfall** in den Räumen (Kleine Abfalleimer mit Deckel, oft leeren)

2.4.1 Raum-Lüftungstechnik

- Zuluftfiltration z.B. mittels **HEPA-Filter** (Halten 99,999 % der 0,3- μ -Partikel zurück)
- Luftfilter regelmässig visuell kontrollieren und **Filterintegritätstests** durchführen.
- Reinerer Raum soll **Überdruck von 10 Pascal** (ca. 1 kg/m²) gegenüber angrenzendem Raum aufweisen, der Druckunterschied muss ggf. permanent aufgezeichnet werden)
- Ein Warnsystem sollte **Störungen in der Luftzufuhr** melden.
- **Visualisierung der Luftströmungen** und ggf. Messung der Luftgeschwindigkeitsverteilung in Räumen. In A-Zonen: 0,45 m/s $\pm$ 20 %.
- Messung der **Volumenströme**
- Messung von **Temperatur und Feuchte**.
- Bestimmung der **Partikelzahlen** in der Luft.
- Bestimmung der **Keimzahlen** in der Luft.
- Bestimmung der **Luftwechsel** bzw. der **Erholzeiten** (Recovery time) nach bewusster Partikelfreisetzung.